

## RESEARCH OUTPUTS / RÉSULTATS DE RECHERCHE

### Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux?

Tamigniau, A.; Douxfils, J.; Nicolas, J. B.; Devalet, B.; Larock, A. S.; Spinewine, A.; Dincq, A. S.; Lessire, S.; Gourdin, M.; Watelet, J. B.; Mathieux, V.; Chatelain, C.; Dogné, J. M.; Chatelain, B.; Mullier, F.

*Published in:*  
Revue médicale suisse

*Publication date:*  
2014

*Document Version*  
Première version, également connu sous le nom de pré-print

#### [Link to publication](#)

#### *Citation for published version (HARVARD):*

Tamigniau, A, Douxfils, J, Nicolas, JB, Devalet, B, Larock, AS, Spinewine, A, Dincq, AS, Lessire, S, Gourdin, M, Watelet, JB, Mathieux, V, Chatelain, C, Dogné, JM, Chatelain, B & Mullier, F 2014, 'Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux?', *Revue médicale suisse*, VOL. 10, Numéro 416, p. 326-333.

#### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.



# Pourquoi, quand et comment doser les nouveaux anticoagulants oraux ?

Rev Med Suisse 2014; 10: 326-33

A. Tamigniau\*  
J. Douxfils\*  
J.-B. Nicolas  
B. Devalet  
A.-S. Larock  
A. Spinewine  
A.-S. Dincq  
S. Lessire  
M. Gourdin  
J.-B. Watelet  
V. Mathieux  
C. Chatelain  
J.-M. Dogné  
B. Chatelain  
F. Mullier

## Why, when and how monitor new oral anticoagulants ?

Several direct oral anticoagulants (DOACs) are now widely used in the prevention and treatment of thromboembolic events. Unlike vitamin K antagonists, DOACs exhibit predictable pharmacokinetics and pharmacodynamics. DOACs are to be administered at fixed doses without routine coagulation monitoring. However, in some patient populations or specific clinical circumstances, measurement of drug exposure may be useful, such as in suspected overdose, in patients with a haemorrhagic or thromboembolic event during treatment with an anticoagulant, in those with acute renal failure, or in patients who require urgent surgery. This article provides practical guidance on laboratory testing of DOACs in routine practice and summarizes the influence of DOACs on commonly used coagulation assays.

\* Contribution identique des deux auteurs.

Plusieurs anticoagulants oraux directs (AOD) sont maintenant largement utilisés dans la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique. Contrairement aux antagonistes de la vitamine K, les AOD possèdent une pharmacocinétique et une pharmacodynamique prédictibles. C'est pourquoi, ils sont administrés le plus souvent à dose fixe sans suivi de la coagulation en routine. Cependant, pour certaines sous-populations ou circonstances cliniques, la mesure de l'exposition au médicament peut être utile: suspicion de surdosage, patients présentant un événement hémorragique ou thrombotique en cours de traitement, patients en insuffisance rénale, ou ceux nécessitant une chirurgie urgente. Cet article fournit des lignes de conduite pratiques et résume l'influence des AOD sur les tests classiques de coagulation.

## INTRODUCTION

Les anticoagulants oraux directs (AOD) (rivaroxaban (Xarelto), dabigatran étéxilate (Pradaxa) et apixaban (Eliquis)) sont aujourd'hui largement répandus dans la pratique clinique. Leur utilisation implique une évolution des pratiques cliniques de prise en charge et du suivi des patients. Il est donc important d'en connaître la pharmacologie (tableau 1).<sup>1-3</sup>

La pharmacocinétique et la pharmacodynamique de ces nouvelles molécules ont été présentées comme largement prévisibles, rendant le suivi inutile chez une grande majorité des patients.<sup>4-6</sup> Cependant, certains groupes de patients risquent d'être exposés à des concentrations infra ou supratherapeutiques lors de l'administration d'une posologie standard.<sup>4-10</sup> Cet article a pour but de décrire pourquoi, quand et comment suivre les patients sous AOD. Une partie de cette publication sera également consacrée à l'interprétation des résultats des tests d'hémostase, utilisés par exemple dans les bilans de thrombophilie et les mises au point d'accident hémorragique.

## POURQUOI SUIVRE LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS ?

Une nouvelle analyse de l'étude RE-LY a mis en évidence une corrélation entre les concentrations plasmatiques en dabigatran et le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) d'origine ischémique ainsi qu'avec le risque de présenter une hémorragie majeure.<sup>10</sup> Les auteurs concluent qu'une adaptation individuelle de la posologie sur la base des caractéristiques individuelles du patient pourrait améliorer la balance bénéfice-risque de l'utilisation du dabigatran.<sup>10</sup>

Concernant le rivaroxaban et l'apixaban, on ne dispose actuellement pas de données aussi étayées sur la corrélation entre les concentrations plasmatiques et un potentiel effet thérapeutique ou délétère. Cependant, selon la *Food and Drug Administration* (FDA) une augmentation relative du risque de saignement majeur de 50% est observée lorsque le pic de concentration ( $C_{max}$ ) est augmenté de 200% par des facteurs intrinsèques ou extrinsèques.<sup>11</sup> Une approche similaire



**Tableau 1. Résumé des propriétés pharmacocinétiques des anticoagulants oraux directs**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Cibles</b>	Thrombine	Facteur Xa	Facteur Xa
<b>Prodrogue</b>	Oui	Non	Non
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	1,5 – 3	2 – 4	3 – 4
<b>Volume de distribution (l)</b>	60 – 70	± 50	23
<b>Temps de demi-vie (h)</b>	11 : individus sains 12 – 13 : patients âgés	5 – 9 : individus sains 11 – 13 : patients âgés	8 – 15 : individus sains
<b>Biodisponibilité</b>	Dabigatran étéxilate: 3 – 7%, sensibilité au pH	80 – 100%: 10 mg 66% : 15 – 20 mg à jeun	± 50%
<b>Liaison aux protéines plasmatiques</b>	35%	> 90%	87%
<b>Métabolisme</b>	Conjugaison	Mécanismes dépendants et indépendants du cytochrome P450	Mécanisme dépendant du cytochrome P450
<b>Métabolites actifs</b>	Oui – glucuronoconjugués	Non	Non
<b>Élimination</b>	80% rénal 20% bile (glucuronoconjugués)	33% inchangés via les reins 66% métabolisés au niveau du foie et éliminés par voie rénale ou fécale dans un ratio 50/50	25% inchangés via les reins 75% via le foie et éliminés via la voie hépatobiliaire dans les fèces
<b>Effets de la nourriture</b>	T <sub>max</sub> allongé; C <sub>max</sub> et ASC inchangés	T <sub>max</sub> allongé; C <sub>max</sub> et ASC augmentés (76% et 30 – 40%, respectivement)	T <sub>max</sub> allongé; C <sub>max</sub> et ASC inchangés
<b>Substrat CYP</b>	Non	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4
<b>Substrat P-gp</b>	Dabigatran étéxilate: oui	Oui	Oui

ASC: aire sous la courbe; C<sub>max</sub>: concentration maximale; T<sub>max</sub>: temps où la concentration est maximale; CYP: enzyme du système des cytochromes P450; P-gp: glycoprotéine P.

est mentionnée également pour l'apixaban.<sup>12</sup>

Le suivi des AOD peut également être intéressant pour estimer si le patient est un bon répondeur au traitement.<sup>13</sup>

Il est important de garder à l'esprit que les patients inclus dans les études cliniques ont été précautionneusement sélectionnés (exclusion des patients peu compliants, des insuffisants rénaux, des patients à risque hémorragique...) et ne représentent pas une population dans un contexte d'utilisation courante. Même dans ces populations sélectionnées, un pourcentage significatif d'effets indésirables a été observé. Cela confirme l'idée que les profils de sécurité et d'efficacité de ces molécules peuvent encore être optimisés et que le concept d'une dose identique pour tous n'est peut-être pas la meilleure approche à adopter.<sup>14</sup>

En l'absence de suivi, il existe également un risque de perdre le patient de vue ou du moins de ne plus pouvoir assurer un suivi clinique régulier avec pour conséquence un moindre contrôle de la tolérance, des effets indésirables et de l'observance du traitement.<sup>14</sup>

## QUAND FAUT-IL SUIVRE LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS?

Le suivi des AOD est indiqué dans plusieurs situations cliniques aiguës telles que:<sup>10,13-16</sup>

- récurrence d'épisodes thrombotiques ou hémorragiques;
- avant toute procédure invasive ou chirurgie d'urgence (dernière administration dans le délai de 24 heures ou plus en cas de clairance à la créatinine (ClCr) < 50 ml/min);
- avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour

AVC ischémique;

- en cas de relais d'un anticoagulant par un autre;
- chez les patients présentant des facteurs de risque (âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses);
- chez les patients avec un poids corporel extrême (poids < 50 kg et > 120 kg);
- chez les patients avec un risque hémorragique élevé;
- contrôle des tests de laboratoire chez les patients recevant un traitement antagoniste;
- contrôle de compliance.

## COMMENT SUIVRE LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS?

L'interprétation adéquate des résultats de laboratoire dans le cadre du suivi des AOD nécessite la collecte de certaines informations: âge, poids, molécule, posologie, nombre d'administrations par jour, heure de la dernière administration, indication thérapeutique, fonctions rénale et hépatique.

### Fonction rénale

Il est préférable de privilégier la formule de Cockcroft-Gault pour estimer la fonction rénale plutôt que la formule du *Modification of the Diet in Renal Disease* (MDRD). En effet, cette dernière a tendance à surestimer la fonction rénale dans les valeurs basses, ce qui risque à terme de faire prescrire les AOD à des posologies inadaptées ou chez des patients non éligibles pour un tel traitement.<sup>17</sup>

La fonction rénale doit être mesurée en cas de suspicion

d'insuffisance rénale chronique, mais également dans des situations plus aiguës (déshydratation, hypovolémie...). En cas d'altération de la fonction rénale, une grande prudence est de mise. Ainsi, le dabigatran est contre-indiqué chez les patients avec une  $\text{ClCr} < 30 \text{ ml/min}$  et une réduction de la dose peut être considérée chez les patients ayant une  $\text{ClCr}$  entre 30 et 50  $\text{ml/min}$  présentant un risque hémorragique élevé. L'utilisation de rivaroxaban ou d'apixaban n'est pas recommandée chez des patients ayant une  $\text{ClCr} < 15 \text{ ml/min}$ . Pour les patients avec une  $\text{ClCr}$  entre 15 et 50  $\text{ml/min}$ , la dose de rivaroxaban doit être réduite à 15 mg 1 x/jour dans la FA. Une réduction de la dose à 15 mg 1 x/jour est proposée chez les patients traités pour la prévention de la thromboembolie veineuse et de l'embolie pulmonaire, pour autant que le risque hémorragique supplante le risque thromboembolique.<sup>4</sup> Pour les patients sous apixaban, une adaptation de la dose à 2,5 mg prise 2 x/jour pour les patients avec une  $\text{ClCr}$  entre 15 et 29  $\text{ml/min}$  est conseillée.

### Quels tests de coagulation pour le suivi?

Les AOD affectent les tests de coagulation de routine (temps de céphaline avec activateur (TCA), temps de prothrombine (TP), temps de thrombine (TT) et dosage du fibrinogène), avec un effet maximal lorsque le pic plasmatique

est atteint (deux à quatre heures après administration suivant la molécule – [tableau 1](#)). Il est donc essentiel de connaître le délai écoulé depuis la dernière prise.

Le [tableau 2](#) reprend les concentrations plasmatiques moyennes observées, dans les différentes indications cliniques, lorsque le patient a atteint l'état d'équilibre.<sup>3-6</sup> Ces concentrations ont permis au GIHP (Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire, France) de proposer plusieurs seuils décisionnels pour l'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban dans un contexte périopératoire ([tableau 3](#)).<sup>18</sup> Les [figures 1 à 3](#) présentent un algorithme pour le suivi des patients traités par AOD.

### Dabigatran

#### Temps de céphaline avec activateur

Les récentes recommandations de la Société internationale de thrombose et d'hémostase (ISTH) suggèrent l'utilisation du TCA pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation sous dabigatran.<sup>19</sup> Cependant, ce test ne peut être utilisé pour mesurer directement la concentration plasmatique en raison de plusieurs aspects. Il s'agit avant tout d'un test d'appréciation globale de la coagulation, de sensibilité limitée et particulièrement sensible aux variables préanalytiques et biologiques.<sup>20-22</sup> De plus, il

**Tableau 2. Concentrations plasmatiques à l'état stationnaire**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
<b>Thromboprophylaxie après une athroplastie</b>			
<b>C<sub>max</sub></b>	70,8 (35,2 – 162) ng/ml (moyenne; 25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile)	101 (7 – 273) ng/ml (moyenne; 10 <sup>e</sup> – 90 <sup>e</sup> percentile)	b
<b>C<sub>min</sub></b>	22 (13 – 35,7) ng/ml (moyenne; 25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile)	14 (4 – 51) ng/ml (moyenne; min – max au cours de l'intervalle de dose)	
<b>Prévention des AVC chez les patients ayant de la fibrillation auriculaire non valvulaire</b>			
<b>C<sub>max</sub></b>	175 (117 – 275) ng/ml (moyenne; 25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile)	249 (184 – 343) ng/ml (moyenne; 5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentile)	b
<b>C<sub>min</sub></b>	91 (61 – 143) ng/ml (moyenne; 25 <sup>e</sup> – 75 <sup>e</sup> percentile)	44 (12 – 137) ng/ml (moyenne; 5 <sup>e</sup> – 95 <sup>e</sup> percentile)	
<b>Traitement et prévention de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire</b>			
<b>C<sub>max</sub></b>	Indication non approuvée	215 (22 – 535) ng/ml <sup>a</sup> (moyenne; 10 <sup>e</sup> – 90 <sup>e</sup> percentile)	b
<b>C<sub>min</sub></b>		32 (6 – 239) ng/ml <sup>a</sup> (moyenne; 10 <sup>e</sup> – 90 <sup>e</sup> percentile)	
<b>Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients</b>			
<b>C<sub>max</sub></b>	Indication non approuvée	47 (13 – 123) ng/ml (moyenne; 10 <sup>e</sup> – 90 <sup>e</sup> percentile)	b
<b>C<sub>min</sub></b>		9,2 (4,4 – 18) ng/ml (moyenne; 10 <sup>e</sup> – 90 <sup>e</sup> percentile)	

Les données sont extraites des différents «Résumés des caractéristiques du produit» disponibles sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA), sauf mention contraire.

<sup>a</sup> Ces données sont extraites de l'article de Mueck et coll. chez des patients présentant de la fibrillation auriculaire non valvulaire traités par rivaroxaban pour la prévention des AVC ( $\text{ClCr} \geq 50 \text{ ml/min}$ ).

<sup>b</sup> A l'heure actuelle, il n'existe pas de donnée spécifique par indications concernant l'apixaban. Néanmoins, une étude ayant pour objectif d'évaluer la sécurité de l'utilisation concomitante d'apixaban à une dose de 20 mg/jour avec de l'énoxaparine mentionne une  $\text{C}_{\text{max}}$  à 469 ng/ml pour la prise unique tandis qu'une administration biquotidienne donne une  $\text{C}_{\text{max}}$  à  $267 \pm 14 \text{ ng/ml}$  (moyenne  $\pm$  écart-type). Une autre étude mentionne qu'une dose de 5 mg/jour en une prise donne une  $\text{C}_{\text{max}}$  à 96 ng/ml tandis qu'une dose biquotidienne de 2,5 mg atteint une  $\text{C}_{\text{max}}$  de  $68 \pm 32 \text{ ng/ml}$  (moyenne  $\pm$  écart-type). De manière intéressante, il est également rapporté que les concentrations plasmatiques au pic (2 à 5 heures postprise) et à la vallée (10 à 14 heures postprise) ne varient que de 15 à 20% apixaban 10 mg bid: pic ( $267 \pm 145 \text{ ng/ml}$ ) – vallée ( $221 \pm 191 \text{ ng/ml}$ ) et apixaban 2,5mg bid: pic ( $68 \pm 30 \text{ ng/ml}$ ) et vallée ( $57 \pm 39 \text{ ng/ml}$ ).

$\text{C}_{\text{max}}$ : concentration maximale dans l'intervalle de prise;  $\text{C}_{\text{min}}$ : concentration minimale dans l'intervalle de prise.



**Tableau 3. Recommandations du GIHP sur l'utilisation du dabigatran et du rivaroxaban en périopératoire**

GIHP: Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire.

Concentrations mesurées	Recommandations
< 30 ng/ml	L'opération peut avoir lieu sans majoration du risque hémorragique
30 – 200 ng/ml	<p>Gammes de concentrations thérapeutiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporter l'intervention de 12 heures et refaire un dosage de la concentration du dabigatran ou du rivaroxaban</li> <li>• Si intervention invasive urgente: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intervention avec antagonisation des anomalies de la coagulation</li> </ul> </li> </ul>
200 – 400 ng/ml	<p>Risque hémorragique mineur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reporter l'intervention de 12 heures et refaire un dosage de la concentration du dabigatran ou du rivaroxaban</li> <li>• Si intervention invasive urgente: <ul style="list-style-type: none"> <li>– Reporter un maximum l'intervention</li> <li>– Intervention avec antagonisation des anomalies de la coagulation</li> <li>– Envisager une hémodialyse surtout si CICr &lt; 50 ml/min (avec le dabigatran)</li> </ul> </li> </ul>
> 400 ng/ml	<p>Surdosage – risque hémorragique majeur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Envisager une hémodialyse (avec le dabigatran)</li> </ul>

n'existe pas de relation linéaire entre le résultat du TCA et la concentration plasmatique.<sup>23-25</sup> Les réactifs du TCA actuellement disponibles sur le marché montrent des sensibilités différentes au dabigatran. Chaque laboratoire doit donc être conscient de la sensibilité aux AOD du réactif qu'il utilise et doit définir ses propres seuils pour les résultats, qu'ils soient exprimés en termes de temps (sec) ou de ratio.<sup>23,24</sup>

#### Temps de thrombine et temps de thrombine dilué

Le temps de thrombine présente plusieurs avantages par rapport au TCA: il n'est pas influencé par les déficits en facteurs (excepté en fibrinogène) ni par la présence d'un anticoagulant lupique ni par l'élévation du FVIII dans les contextes inflammatoires. Cependant, il reste sensible aux variables analytiques, ce qui rend difficile sa standardisation.

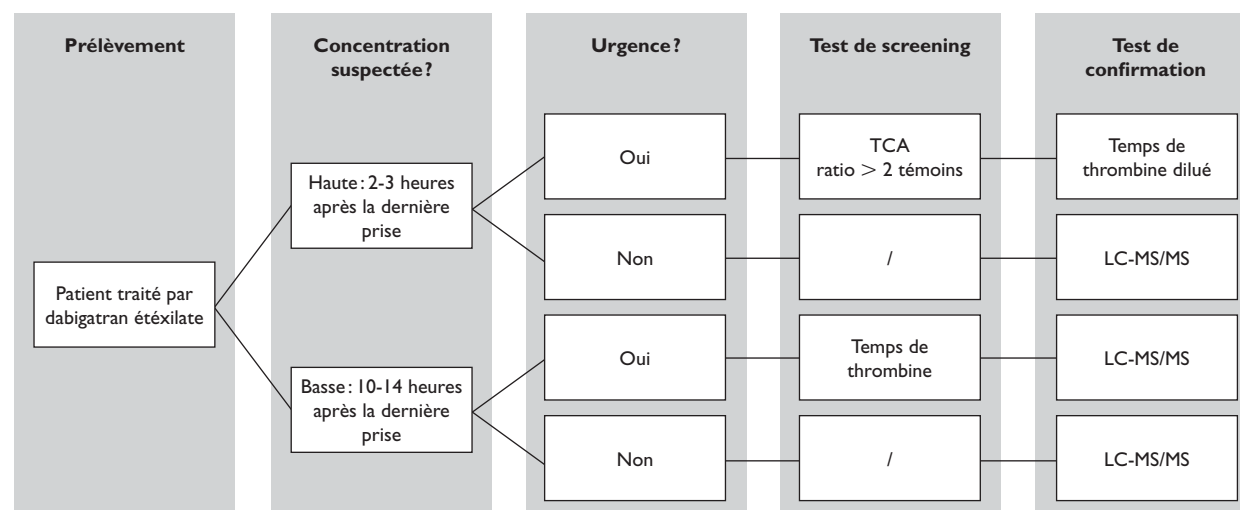
En cas de TT normal, un effet anticoagulant cliniquement relevant du dabigatran peut être exclu. La mise au point du temps de thrombine dilué (dT), donc moins sensible, ca-

libré avec des standards de dabigatran, permet d'établir une quantification précise des concentrations plasmatiques.<sup>23-25</sup> Ce test est tout à fait automatisable et peut être implémenté sur différents coagulomètres couramment utilisés. Une étude, réalisée au sein de notre centre, a montré que ces tests présentent une bonne concordance avec la détermination par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). Cependant, en deçà de 50 ng/ml, la détermination par LC-MS/MS reste préférable.<sup>23</sup>

De plus, ces tests restent sensibles à la présence d'inhibiteurs tels que les héparines ou l'hirudine. Il convient donc d'être particulièrement attentif à renseigner la prise de ces molécules, notamment lors d'un switch héparine/hirudine vers dabigatran.<sup>23</sup>

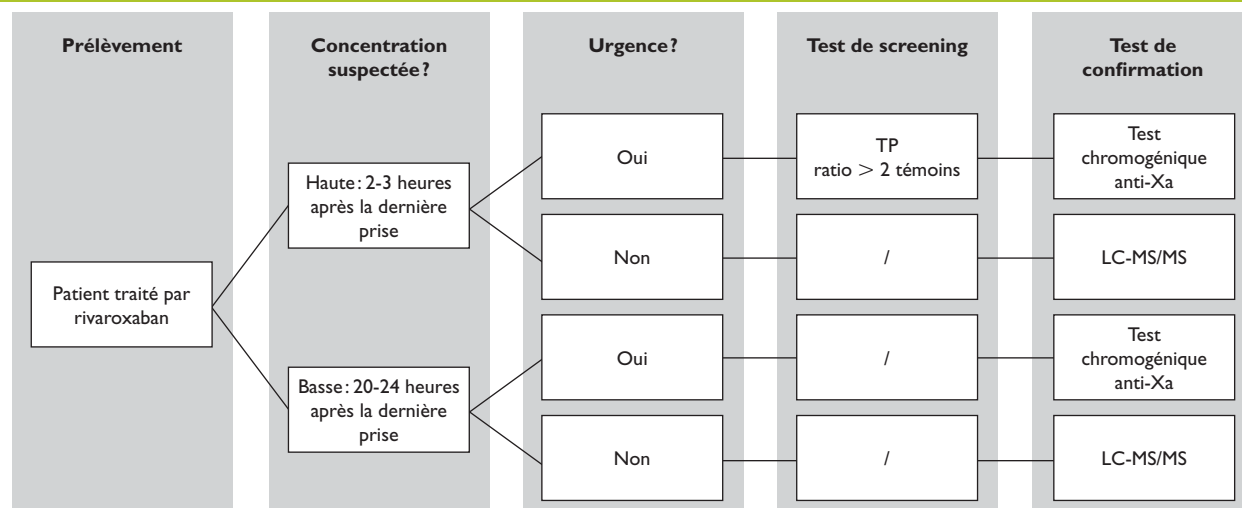
#### Temps d'écarine

Le temps d'écarine (ECT) permet une mesure de l'activité des inhibiteurs directs de la thrombine. Cependant, aucun kit n'est actuellement encore standardisé ou validé



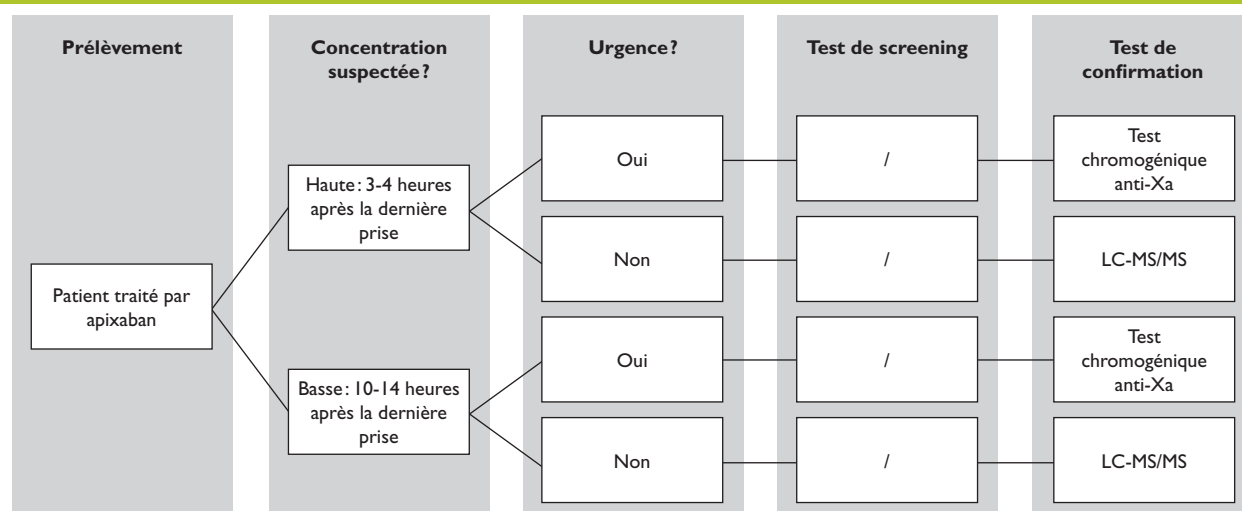
**Figure 1. Prise en charge d'un prélèvement d'un patient sous dabigatran étéxilate**

TCA: temps de céphaline avec activateur; LC-MS/MS: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.



**Figure 2. Prise en charge d'un prélèvement d'un patient traité par rivaroxaban**

LC-MS/MS: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem; TP: temps de prothrombine.



**Figure 3. Prise en charge d'un prélèvement d'un patient traité par apixaban**

LC-MS/MS: chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

pour le dabigatran. Dès lors, ce test n'est pas recommandé dans les situations d'urgence pour lesquelles un suivi est nécessaire.<sup>25</sup>

### Temps de prothrombine et INR

Le TP n'est pas un test fiable pour les patients traités par dabigatran, celui-ci pouvant engendrer de fausses élévations de l'INR.<sup>24,25</sup> Il n'est dès lors pas recommandé de suivre les patients sous dabigatran par l'INR ou le TP.

### Rivaroxaban et apixaban

#### Temps de céphaline avec activateur et temps de thrombine

Le TCA est moins influencé que le TP par les agents anti-Xa. Le rivaroxaban et l'apixaban n'influencent pas le TT.

#### Temps de prothrombine

Les différents réactifs de temps de prothrombine pré-

sentent une sensibilité différente au rivaroxaban<sup>26</sup> et à l'apixaban.<sup>27</sup> En ce qui concerne le rivaroxaban, l'ISTH recommande l'utilisation du TP pour apprécier l'intensité relative de l'anticoagulation, mais rappelle que le TP ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de rivaroxaban.<sup>19</sup> De plus, celui-ci présente parfois une faible sensibilité suivant le réactif, suggérant une grande variabilité inter-réactifs, et une mauvaise concordance avec la LC-MS/MS.<sup>25,28</sup>

En ce qui concerne l'apixaban, le TP peut être tout à fait normal pour des gammes de concentrations thérapeutiques et ne peut renseigner le clinicien que sur une prise éventuelle du traitement (si le réactif est suffisamment sensible) mais absolument pas sur la concentration plasmatique.<sup>27</sup> Rappelons également que tout autre facteur susceptible d'influencer le TP risque de perturber le test et de mener à une interprétation erronée.





**Tableau 4. Influence du dabigatran, du rivaroxaban et de l'apixaban sur les tests de coagulation**

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Temps de prothrombine	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps non prolongé à prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de céphaline avec activateur	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de coagulation activée	Temps prolongé ++	Temps prolongé +	Temps prolongé +
Facteurs de coagulation basés sur le temps de quick (II, VII, IX, X)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation basés sur le TCA (VIII, IX, XI)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)	Diminution limitée – (en fonction des réactifs)
Fibrinogène	Pas d'influence ou diminution (en fonction des réactifs)	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Temps de thrombine	Temps très prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Anticoagulant lupique (DRVVT)	Faux positifs	Faux positifs	Faux positifs
Antithrombinique basé sur anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml	Augmentation d'environ 10% par 100 ng/ml
Antithrombinique basé sur anti-IIa	Augmentation d'environ 5-10% par 100 ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence

#### Tests chromogéniques anti-Xa

Les tests chromogéniques anti-Xa présentent l'avantage d'être moins sensibles aux conditions de collecte de l'échantillon et à la concentration en facteurs.<sup>28</sup> Pour le rivaroxaban, nous avons montré que ces tests présentent une bonne concordance avec la LC-MS/MS pour les concentrations > 30 ng/ml. En deçà de 30 ng/ml, le dosage par LC-MS/MS est recommandé.<sup>29</sup> Pour l'apixaban, on ne dispose pas encore à l'heure actuelle de données comparant les tests chromogéniques anti-Xa calibré et la LC-MS/MS.

Les kits anti-Xa dédiés au dosage des AOD utilisent une méthodologie différente de celle pour les héparines. Il n'existe pas de recommandation relative au choix du test chromogénique anti-Xa à l'heure actuelle. Néanmoins, il semble préférable de choisir des kits spécifiquement dédiés au dosage des AOD, sur des plateformes spécifiques, en respectant une homogénéité en utilisant le calibrateur du fabricant du test chromogénique.<sup>30</sup>

Rappelons que ces tests ne sont pas disponibles dans tous les centres, compliquant la prise en charge des patients lors de situations urgentes.

#### Conditions de prélèvement, de prise en charge et de stockage des échantillons

La collecte se fait par ponction au niveau de la veine antécubitale au moyen d'une aiguille de 19 à 21 G. Les échantillons sont collectés dans des tubes citratés 109 mM. Un remplissage insuffisant du tube et des températures extrêmes sont à éviter.<sup>31</sup> Il convient de centrifuger au plus vite les échantillons après collecte pendant au moins quinze minutes à 1500 x g (une double centrifugation doit être réalisée lorsque l'analyse ne peut être faite immédiatement).<sup>31</sup>

Pour le dosage des AOD, l'analyse peut être réalisée dans un délai de quatre heures après la collecte si l'échantillon est maintenu à température ambiante. Pour une analyse différée, il est conseillé de conserver l'échantillon à

-20 °C pour maximum deux semaines. Pour un stockage à plus long terme, la conservation s'effectue à maximum -70°C.<sup>31</sup>

#### INFLUENCE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS SUR LES AUTRES TESTS DE COAGULATION

Le **tableau 4** résume les effets des différents anticoagulants sur les tests de coagulation de routine. L'interférence du dabigatran avec le dosage du fibrinogène par la méthode de Clauss dépend directement du réactif utilisé, et plus particulièrement de sa concentration en thrombine. Le rivaroxaban et l'apixaban n'interfèrent pas sur le dosage de fibrinogène déterminé par la méthode de Clauss. En ce qui concerne la méthode du fibrinogène dérivé du TP, une surestimation est observée en présence de fortes concentrations de rivaroxaban ou d'apixaban. L'influence du dabigatran sur cette méthode est minime.

Le dabigatran influence le dosage de l'antithrombine si la mesure de l'activité se base sur le FIIa, mais pas si un test insensible basé sur le FXa est utilisé.<sup>24</sup> L'inverse s'applique pour le rivaroxaban et l'apixaban.<sup>26,27</sup>

Pour le dosage des facteurs de coagulation, on constate une diminution concentration-dépendante chez les patients sous dabigatran. L'impact est plus marqué sur la voie intrinsèque (dabigatran – TCA),<sup>32</sup> ou sur la voie extrinsèque (rivaroxaban-apixaban – TP).<sup>33,34</sup> Cet effet disparaît lorsque des dilutions plus importantes du plasma sont utilisées.<sup>32-34</sup> Pour minimiser au maximum l'influence des AOD sur le dosage de facteurs, il est conseillé d'utiliser des réactifs de TCA ou de PT insensibles ou peu sensibles.

Pour les tests chromogéniques de dosage de facteurs, l'effet du rivaroxaban n'influence pas la détermination de l'activité du facteur XIII,<sup>34</sup> mais il exerce un effet concentration-dépendant sur le test chromogénique de détermination de l'activité du facteur VIII.<sup>35,36</sup>



Dans les bilans de thrombophilie, les AOD influencent les tests coagulométriques mais pas les tests immunologiques, chromogéniques et ELISA.<sup>26,32,34,36</sup>

## CONCLUSION

Il est important que les praticiens soient conscients de l'influence des AOD sur la majorité des tests de coagulation. L'utilisation de tests d'hémostase spécifiques peut améliorer le rapport bénéfice-risque des patients traités par AOD. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Stratégie de recherche

Tous les articles sur le monitoring des nouveaux anticoagulants oraux parus entre 2010 et octobre 2013 ont été revus pour rédiger cet article de synthèse.

## Implications pratiques

- Un test de coagulation peut être utile chez les patients sous anticoagulants oraux directs (AOD) en cas de suspicion de surdosage, ou en cas d'événement hémorragique ou thrombotique pendant le traitement avec anticoagulant, ainsi que chez les patients avec insuffisance rénale aiguë, ou les patients qui nécessitent une chirurgie urgente
- Afin de permettre une interprétation correcte des résultats de tests de coagulation, les informations cliniques suivantes doivent être collectées et fournies au laboratoire : âge, poids, médicament, dose, nombre d'administrations par jour, heure de la dernière administration, indication
- Les tests de coagulation utilisés en routine (temps de céphaline avec activateur, temps de prothrombine, temps de thrombine) peuvent fournir une information qualitative mais non quantitative sur la concentration du médicament
- La réponse des tests de coagulation varie selon les réactifs utilisés. L'interprétation de ces tests devra tenir compte de ces différences de sensibilité
- Actuellement, un lien entre concentration du médicament et événements cliniques (hémorragie, thrombose) a uniquement été démontré pour le dabigatran

## Adresse

Pr François Mullier  
Hematology Laboratory  
Namur Research Institute for Life Sciences (NARILIS)  
Drs Anne Tamigniau, Jonathan Doux fils,  
Jean-Baptiste Nicolas, Bérangère Devalet,  
Anne-Sophie Larock, Anne Spinewine,  
Anne-Sophie Dincq, Sarah Lessire, Maximilien Gourdin,  
Jean-Baptiste Watelet, Valerie Mathieux,  
Christian Chatelain, Jean-Michel Dogné et  
Bernard Chatelain  
Namur Thrombosis and Hemostasis Center (NTHC)  
CHU Dinant-Godinne UCL Namur (FM)  
Université catholique de Louvain  
1, avenue Dr Gaston Therasse  
5530 Yvoir  
Belgique

francois.mullier@uclouvain.be  
anne.tamigniau@uclouvain.be  
jonathan.doux fils@unamur.be  
jean-baptiste.nicolas@uclouvain.be  
berangere.devalet@uclouvain.be  
anne-sophie.larock@uclouvain.be  
anne.spinewine@uclouvain.be  
anne-sophie.dincq@uclouvain.be  
sarah.lessire@uclouvain.be  
maximilien.gourdin@uclouvain.be  
jeanbaptiste.watelet@ugent.be  
valerie.mathieux@csmenamur.be  
christian.chatelain@uclouvain.be  
jean-michel.dogne@unamur.be  
bernard.chatelain@uclouvain.be

## Bibliographie

- \* Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15(Suppl. 1):9S-16.
- Frost C, Nepal S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple oral doses of apixaban, a factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:776-86.
- \* Mueck W, Stampfuss J, Kubitz D, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* 2013; epub ahead of print.
- E.M.A. EU – Summary of product characteristic: Xarelto. 2013 05/02/2013, cited 2013 29<sup>th</sup> of October. Available from: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000944/WC500057108.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf)
- E.M.A. EU – Summary of product characteristic: Pradaxa. 2013 07/02/2013, cited 2013 29<sup>th</sup> of October. Available from: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000829/WC500041059.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf)
- E.M.A. EU – Summary of product characteristic: Eliquis. 2013, cited 2013 29<sup>th</sup> of October. Available from: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002148/WC500107726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002148/WC500107726.pdf)
- Kubitz D, Becka M, Mueck W, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703-12.
- Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: An open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:259-68.
- Kubitz D, Roth A, Becka M, et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
- Reilly PA, Lehr T, Haertter S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients in the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; epub ahead of print.
- F.D.A. Xarelto – Clinical Pharmacology & Biopharmaceutical Review(s). 2013, cited 2013 29<sup>th</sup> of October. Available from: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/022406Orig1s000ClinPharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022406Orig1s000ClinPharmR.pdf)
- F.D.A. Eliquis – Clinical Pharmacology and Biopharmaceutical Review(s). 2013, cited 2013 29<sup>th</sup> of October. Available from: [www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/202155Orig1s000ClinPharmR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000ClinPharmR.pdf)
- Ten Cate H. Suivi new oral anticoagulants, managing thrombosis, or both? *Thromb Haemost* 2012;107:803-5.
- Ten Cate H. New oral anticoagulants: Discussion on suivi and adherence should start now! *Thromb J* 2013;11:8.
- Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, et al. Con-





sensus document: Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost* 2011; 106:572-84.

**16** Huber K, Airaksinen KJ, Cuisset T, et al. Anti-thrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting: Similarities and dissimilarities between North America and Europe. *Thromb Haemost* 2011;106:569-71.

**17** Maccallum PK, Mathur R, Hull SA, et al. Patient safety and estimation of renal function in patients prescribed new oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: A cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3:e003343.

**18** Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the working group on perioperative haemostasis (GIHP) – March 2013. *Arch Cardiovasc Dis* 2013;106:382-93.

**19** Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring oral direct inhibitors (ODIs) of thrombin and factor Xa: A recommendation from the Subcommittee on control of anticoagulation of the Scientific and standardisation committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013; epub ahead of print.

**20** Eikelboom JW, Hirsh J. Suivi unfractionated heparin with the aPTT: Time for a fresh look. *Thromb Haemost* 2006;96:547-52.

**21** Kitchens CS. To bleed or not to bleed? Is that the question for the PTT? *J Thromb Haemost* 2005;3:2607-11.

**22** Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, et al. Shortened

activated partial thromboplastin time: Causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:459-63.

**23** Douxfils J, Dogne JM, Mullier F, et al. Comparison of calibrated dilute thrombin time and aPTT tests with LC-MS/MS for the therapeutic suivi of patients treated with dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2013;110: 543-9.

**24 \*** Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for suivi of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012;107: 985-97.

**25** van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103:1116-27.

**26 \*** Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the suivi of rivaroxaban and review of the literature. *Thromb Res* 2012; 130:956-66.

**27 \*** Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: A practical laboratory guide. *Thromb Haemost* 2013; 110:283-94.

**28** Barrett YC, Wang Z, Frost C, et al. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263-71.

**29** Douxfils J, Tamigniau A, Chatelain B, et al. Comparison of calibrated chromogenic anti-Xa assay and PT tests with LC-MS/MS for the therapeutic suivi of patients treated with rivaroxaban. *Thromb Haemost* 2013; 110:723-31.

**30** Samama MM, Contant G, Spiro TE, et al. Evaluation of the anti-factor Xa chromogenic assay for the measurement of rivaroxaban plasma concentrations using calibrators and controls. *Thromb Haemost* 2012; 107:379-87.

**31** Adcock DM. Sample integrity and preanalytical variables. In: Kitchen S, Olson JD, and Preston E, editor. *Quality in Laboratory Hemostasis and Thrombosis*, Second Edition John Wiley & Sons ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2013;45-56.

**32** Samama MMG, Gerotziafas G, Le Flem L. Influence of dabigatran on coagulation assays, an «in vitro» study. 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the SSC of the ISTH. Liverpool: 2012.

**33** Gerotziafas GT, Baccouche H, Sassi M, et al. Optimisation of the assays for the measurement of clotting factor activity in the presence of rivaroxaban. *Thromb Res* 2012;129:101-3.

**34** Mani H, Hesse C, Stratmann G, et al. Rivaroxaban differentially influences ex vivo global coagulation assays based on the administration time. *Thromb Haemost* 2011;106:156-64.

**35** Asmis LM, Alberio L, Angelillo-Scherrer A, et al. Rivaroxaban: Quantification by anti-FXa assay and influence on coagulation tests A study in 9 Swiss laboratories. *Thromb Res* 2012;129:492-8.

**36** Tichelaar V, de Jong H, Nijland H, et al. Interference of rivaroxaban in one-stage and chromogenic factor VIII: C assays. *Thromb Haemost* 2011;106:990-2.

\* à lire

\*\* à lire absolument